


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

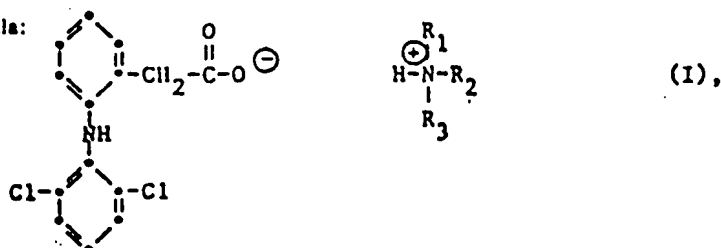
(51) Internationale Patentklassifikation J: C07C101/453, 87/10, 91/02 C07D295/02; A61K 31/195	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 82/ 02889 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. September 1982 (02.09.82)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH82/00015 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Februar 1982 (03.02.82) (31) Prioritätsaktenzeichen: 83138 (32) Prioritätsdatum: 16. Februar 1981 (16.02.81) (33) Prioritätsland: LU (71) Anmelder: CIBA-GEIGY AG [CH/CH]; Patentabteilung, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel (CH). (72) Erfinder: ECKERT, Theodor : Birkenweg 45, D-4400 Münster (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CF (OAPI Patent), CG (OAPI Patent), CM (OAPI Patent), GA (OAPI Patent), MC, MW, RO, SN (OAPI Patent), SU, TD (OAPI Patent), TG (OAPI Patent). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	

(54) Title: AMMONIUM SALTS OF A SUBSTITUTED CARBONIC ACID, PREPARATION METHOD THEREOF, UTILIZATION AND MEDICINAL PREPARATIONS CONTAINING THEM

(54) Bezeichnung: AMMONIUMSALZE EINER SUBSTITUIERTEN CARBONSÄURE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG UND SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE

(57) Abstract

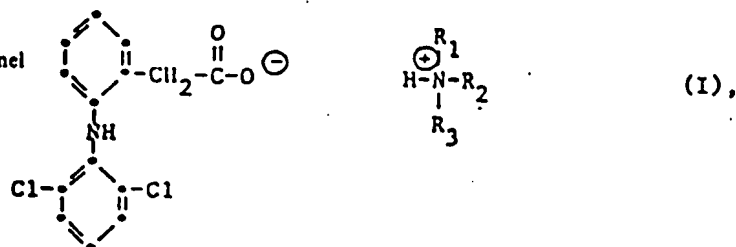
The compounds have the formula:



wherein R_1 is a tri-(hydroxy methyl)-methyl group and R_2 and R_3 are hydrogen or R_1 and R_2 are each an ethyl, 2-hydroxy ethyl or 2-hydroxypropyl group and R_3 is hydrogen or R_1 and R_2 are together a 3-oxa-1,5-pentylene group and R_3 is hydrogen or R_1 is 2,3,4,5,6-penta-hydroxy-n-hexyl group, R_2 is methyl and R_3 is hydrogen or R_1 , R_2 and R_3 are a 2-hydroxyethyl group. The compounds have an anti inflammatory and analgesic activity.

(57) Zusammenfassung

Neue Ammoniumsalze der Formel



worin R_1 für Tri-(hydroxymethyl)-methyl und R_2 und R_3 für Wasserstoff stehen, oder beide R_1 und R_2 jeweils für Äthyl, 2-Hydroxyäthyl oder 2-Hydroxy-propyl und R_3 für Wasserstoff stehen, oder R_1 und R_2 zusammen 3-Oxa-1,5-pentilen bedeuten und R_3 für Wasserstoff steht, oder R_1 für 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-n-hexyl, R_2 für methyl und R_3 für Wasserstoff stehen, oder R_1 , R_2 und R_3 2-Hydroxyäthyl bedeuten, weisen antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften auf.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

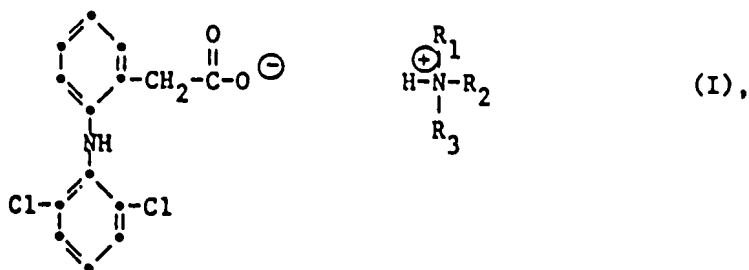
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	KP	Demokratische Volksrepublik Korea
AU	Australien	LI	Liechtenstein
BE	Belgien	LK	Sri Lanka
BR	Brasilien	LU	Luxemburg
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MC	Monaco
CG	Kongo	MG	Madagaskar
CH	Schweiz	MW	Malawi
CM	Kamerun	NL	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	NO	Norwegen
DK	Dänemark	RO	Rumänien
FI	Finnland	SE	Schweden
FR	Frankreich	SN	Senegal
GA	Gabun	SU	Sowjet Union
GB	Vereinigtes Königreich	TD	Tschad
HU	Ungarn	TG	Togo
JP	Japan	US	Vereinigte Staaten von Amerika

- 1 -

Ammoniumsalze einer substituierten Carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische Präparate

Die Erfindung betrifft Ammoniumsalze der Formel



worin R_1 für Tri-(hydroxy)-methyl und R_2 und R_3 für Wasserstoff stehen, oder beide R_1 und R_2 jeweils für Aethyl, 2-Hydroxyäthyl oder 2-Hydroxy-propyl und R_3 für Wasserstoff stehen, oder R_1 und R_2 zusammen 3-Oxa-1,5-pentylen bedeuten und R_3 für Wasserstoff steht, oder R_1 für 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-n-hexyl, R_2 für Methyl und R_3 für Wasserstoff stehen, oder R_1 , R_2 und R_3 2-Hydroxyäthyl bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe, sowie pharmazeutische Präparate, die diese Salze enthalten.

Die den Salzen der Formel I zugrundeliegende 2-(2,6-Dichloranilino)-phenylelessigsäure (Diclofenac), sowie ihre Salze, insbesondere ihre Salze mit Basen sind, bekannt.

Das entsprechende Natriumsalz wird als nicht-steroidales Antiinflammatorikum bei der Behandlung entzündlicher Prozesse verwendet. Dabei



- 2 -

werden die entsprechenden pharmazeutischen Präparate üblicherweise enteral, wie oral oder rektal, ferner parenteral verabreicht.

Die bekannten Präparate mit dem Natriumsalz von Diclofenac vermögen jedoch aus verschiedenen Gründen nicht voll zu befriedigen. So sind besonders bei oraler Applikationsweise Nebenwirkungen, vor allem im gastrointestinalen Bereich, beispielsweise Ulcus-Bildung an den Schleimhäuten des Magen-Darm-Traktes, zu beobachten.

Bei parenteraler Applikation stört die verhältnismässig geringe Wasserlöslichkeit des Natriumsalzes von Diclofenac. Dieser Nachteil tritt insbesondere bei den für die intramuskuläre Applikation bestimmten Injektionslösungen auf; die Verwendung von verhältnismässig grossen Flüssigkeitsmengen wird notwendig, was vielfach unangenehme lokale Reizungen nach sich zieht.

Zudem lässt sich das Natriumsalz von Diclofenac nur schwer in topisch anwendbare Verabreichungsformen verarbeiten.

Diese Nachteile der pharmazeutischen Präparate des 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenyllessigsäure-natriumsalzes können mit der Verwendung der neuen Salze der Formel I vermieden oder zumindest erheblich gemildert werden. So sind die erfindungsgemässen Salze gastrointestinal besser verträglich und zudem wesentlich besser wasserlöslich als das Natriumsalz von Diclofenac. Die neuen Salze der Formel I weisen sämtliche erwünschten pharmakologischen Eigenschaften des letzteren in zumindest gleicher Wirkungsstärke auf, eignen sich jedoch auf Grund ihrer spezifischen Vorteile sowohl für die enterale, besonders orale als auch für parenterale und topische Applikation wesentlich besser. So weist insbesondere das Salz der Formel I, worin R_1 für den 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-n-hexylrest, R_2 für Methyl und R_3 für Wasserstoff stehen, in erster Linie das Salz von Diclofenac mit 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit (N-Methyl-D-glucamin oder Meglumin), ferner



- 3 -

das Salz der Formel I, worin R_1 und R_2 für Aethyl und R_3 für Wasserstoff stehen, ausgezeichnete antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften und im Vergleich zum Natriumsalz von Diclofenac eine bessere gastro-intestinale Verträglichkeit, und zudem eine wesentliche bessere, z.B. die dreifache Wasserlöslichkeit auf.

Die antiinflammatorische Wirksamkeit lässt sich beispielsweise anhand der deutlichen Reduktion der Schwellung im Testmodell des Carrageen-Pfotenödems der Ratte im Dosisbereich von etwa 1 bis etwa 10 mg/kg p.o., und die analgetische Wirkung z.B. anhand des Phenyl-p-benzochinon-Writhing-Tests (J. Pharmacol. Exptl. Therap., Bd. 125, S. 237 (1959)) im Dosisbereich von etwa 2 bis etwa 20 mg/kg p.o. nachweisen.

Zum Nachweis der besseren gastrointestinalen Verträglichkeit eignet sich u.a. der Ulcus-Index-Test in folgender Versuchsanordnung: Ratten (pro Dosis je 5 Männchen und Weibchen, 220-280 g) werden jeweils 21 und 6 Stunden vor der Autopsie das Prüfpräparat mittels Magensonde peroral verabfolgt. Die Magenschleimhaut wird auf Ulcera untersucht und bezüglich Anzahl und Schwere in einem Indexsystem von 0-14 bewertet; ferner wird Inzidienz (Anteil der befallenen Versuchstiere) ermittelt. Man bestimmt diejenige Dosis des Testpräparates, die einen Ulcus-Index von 3 erzeugt, erforderlichenfalls mit Hilfe von Interpolationsverfahren, als Mass für das Vorhandensein von gastrointestinaler Ulceration.

Die Salze der Formel I, und insbesondere das bevorzugte Salz von Diclofenac mit 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit, sowie das entsprechende Diäthylammoniumsalz, sind daher als Antiinflammatorika und Analgetika, insbesondere zur oralen oder parenteralen, ferner auch zur topischen Applikation, verwendbar.

Gegenstand der Erfindung sind ebenso Verfahren zur Herstellung der neuen Salze der Formel I, das nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.



So kann man 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenyllessigsäure oder ein von einem Salz der Formel I verschiedenes Salz mit einer Base mit dem Amin der Formel $R_1-N(R_2)-R_3$ (II) oder einem Säureadditionssalz davon umsetzen.

Salze mit Basen von Diclofenac, die man als Ausgangsstoffe verwenden kann, sind z.B. Metall-, z.B. Alkali- und Erdalkalimetall-, wie Natrium-, Kalium-, oder Calciumsalze, vorzugsweise diejenigen, deren Basenkomponente die mit der Säurekomponente eines Säureadditionssalzes des Amins der Formel II ein im Reaktionsmedium schwerlösliches Salz bilden.

Salze von Aminen der Formel II sind z.B. diejenigen mit Säuren, die leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernbar sind oder mit der Basenkomponente eines als Ausgangsmaterial verwendeten Salzes von Diclofenac ein schwer lösliches Salz bilden. Es sind dies Salze mit flüchtigen Säuren oder Säuren, die schwächer sauer sind als Diclofenac, wie Salze mit anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoff- oder Schwefelsäure, oder mit flüchtigen Carbon-, ferner Mono- oder Dithiocarbon-säuren, z.B. Niederalkansäuren, Kohlen-säure oder Dithiokohlen-säure, so-wie Halbestern und Halbamiden davon, wie entsprechende Acetate, Carbo-nate, Hydrogencarbonate, Carbamate, dithiocarbamate oder Niederalkoxy-formiate.

Die Reaktion wird vorteilhafterweise in Anwesenheit eines inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittels vorgenommen, wobei man z.B. Alkohole, wie Niederalkanolen, z.B. Methanol oder Aethanol, Aether, wie Dinie-deralkyläther, z.B. Diethyläther, cyclische Aether, z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, Ketone, wie Diniederalkylketone, z.B. Aceton, Car-bonsäureester, wie Niederalkancarbonsäure-niederalkylester, z.B. Essigsäureethylester, Amide, wie N,N-Diniederalkylamide von Nieder-alkancarbonsäuren, z.B. N,N-Dimethylformamid, Sulfoxide, wie Dinie-deralkylsulfoxide, z.B. Dimethylsulfoxide, oder Wasser oder Gemische davon verwendet. Erforderlichenfalls arbeitet man unter Kühlen und Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 0°C, bis etwa 100°C in einem geschlossenen Gefäß und/oder unter Inertgasatmo-sphäre, z.B. Stickstoff.



- 3 -

Die Verbindungen der Formel I können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere, zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man einen Ausgangsstoff in situ hergestellt oder ein Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen aus einem Derivat gebildet wird. Zudem verwendet man im obigen Verfahren in erster Linie diejenigen Ausgangsstoffe, die zur Bildung der bevorzugten Salze der Formel I führen.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Salze der Formel I als Arzneimittel, besonders als Antiinflammatorika und Analgetika. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab. Im Normalfall verwendet man für einen etwa 70 kg schweren Warmblüter bei enteraler oder parenteraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 75 bis etwa 250 mg, wenn notwendig auf mehrere Teildosen verteilt.

Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Präparate, enthaltend Salze der Formel I, sowie Verfahren zu deren Herstellung. Es handelt sich dabei um solche zur enteralen, wie oralen oder rektalen, und/oder parenteralen Verabreichung, sowie zur topischen Anwendung, welche den Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch verwendbaren Trägermaterial enthalten.

Die neuen pharmazeutischen Präparate sind z.B. solche in Dosiseinheitsformen, wie orale Präparate, z.B. Dragées, Tabletten und Kapseln, rektale Präparate, z.B. Suppositorien, oder parenterale Präparate üblicherweise in Ampullenform. Orale Präparate enthalten beispielsweise von etwa 10 bis etwa 80, vorzugsweise von etwa 20 bis etwa 50 Gewichtsprozent, nicht-wässrige Injektionslösungen beispielsweise von



- 6 -

etwa 0,5 bis etwa 10, vorzugsweise von etwa 0,5 bis etwa 5 Volumenprozent, und wässrige Injektionslösungen z.B. von etwa 0,3, vorzugsweise von etwa 0,5 Volumenprozent bis zur angenäherten Sättigung des Wirkstoffes.

Die oral verwendbaren pharmazeutischen Präparate können in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier- und Dragierverfahren hergestellt werden.

So kann man z.B. den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombinieren, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granulieren, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von zusätzlichen Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister z.B. unter Verwendung von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder Salze davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure, oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol.

Dragée-Kerne können mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen werden, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellu-



- 7 -

Iosephthalat oder Hydroxypropylmethyloosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Grundmassenstoffe eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyäthylenglykole oder höhere Alkanole, sowie Gemische davon. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoff in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Äthylöleat oder Triglyceride, verwenden kann, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositäts erhöhende Stoffe, z.B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten können.



- 8 -

Als topisch anwendbare pharmazeutische Präparate kommen in erster Linie Cremes, Salben, Pasten, Schäume, Tinkturen und Lösungen in Frage, die von etwa 0,5% bis etwa 10%, wie von etwa 0,5 bis etwa 5% des Wirkstoffs enthalten.

Cremes sind Öl-in-Wasser-Emulsionen, die mehr als 50% Wasser aufweisen. Als ölige Grundlage verwendet man in erster Linie Fettalkohole, z.B. Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, Fettsäuren, z.B. Palmitin- oder Stearinsäure, flüssige bis feste Wachse, z.B. Isopropylmyristat, Wollwachs oder Bienenwachs, und/oder Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline (Petrolatum) oder Paraffinöl. Als Emulgatoren kommen oberflächenaktive Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften in Frage, wie entsprechende nicht-ionische Emulgatoren, z.B. Fettsäureester von Polyalkoholen oder Äthylenoxidaddukten davon, wie Polyglycerinfettsäureester, oder Polyoxyäthylensorbitanfettsäureester (Tweens) oder Polyoxyäthylenfettalkoholäther oder -fettsäureester, oder entsprechende ionische Emulgatoren, wie Alkalimetallsalze von Fettalkoholsulfaten, z.B. Natriumlaurylsulfat, Natriumcetylsulfat oder Natriumstearylsulfat, die man üblicherweise in Gegenwart von Fettalkoholen, z.B. Cetylalkohol oder Stearylalkohol, verwendet. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Mittel, welche die Austrocknung der Creme verhindern, z.B. Polyalkohole, wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol und/oder Polyäthylenglykole, ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Salben sind Wasser-in-Öl-Emulsionen, die bis zu 70%, vorzugsweise jedoch von etwa 20% bis etwa 50% Wasser oder wässrige Phasen enthalten. Als Fettphase kommen in erster Linie Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline, Paraffinöl und/oder Hartparaffine in Frage, die zur Verbesserung des Wasserbindungsvermögens vorzugsweise geeignete Hydroxyverbindungen, wie Fettalkohole oder Ester davon, z.B. Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole, bzw. Wollwachs enthalten. Emulgatoren sind entsprechende lipophile Substanzen, wie Sorbitanfettsäureester (Spans), z.B. Sorbitanoleat und/oder Sorbitanisostearat. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Feuchthaltungsmittel, wie Polyalkohole,

- 9 -

z.B. Glycerin, Propylenglykol, Sorbit und/oder Polyäthylenglykol, sowie Konservierungsmittel, Riechstoffe etc.

Fettsalben sind wasserfrei und enthalten als Grundlage insbesondere Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin, Vaseline und/oder flüssige Paraffine, ferner natürliche oder partialsynthetische Fette, z.B. Kokosfettsäuretriglycerid, oder vorzugsweise gehärtete Öle, z.B. hydriertes Erdnuss- oder Rizinusöl, ferner Fettsäurepartialester des Glycerins, z.B. Glycerinmono- und -distearat, sowie z.B. die im Zusammenhang mit den Salben erwähnten, die Wasseraufnahmefähigkeit steigenden Fettalkohole, Emulgatoren und/oder Zusätze.

Pasten sind Cremen und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, wie Metalloxiden, z.B. Titanoxid oder Zinkoxid, ferner Talk und/oder Aluminiumsilikate, welche die Aufgabe haben, vorhandene Feuchtigkeit oder Sekrete zu binden.

Schäume werden aus Druckbehältern verabreicht und sind in Aerosolform vorliegende flüssige Öl-in-Wasser-Emulsionen, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chlorfluorniederalkane, z.B. Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan, als Treibmittel verwendet werden. Als Ölphase verwendet man u.a. Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffinöl, Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Fettsäureester, z.B. Isopropylmyristat, und/oder andere Wachse. Als Emulgatoren verwendet man u.a. Gemische von solchen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie Polyoxyäthylen-sorbitan-fettsäureester (Tweens), und solchen mit vorwiegend lipophilen Eigenschaften, wie Sorbitanfettsäureester (Spans). Dazu kommen die üblichen Zusätze, wie Konservierungsmittel, etc.

Tinkturen und Lösungen weisen meistens eine wässerig-äthanolische Grundlage auf, der u.a. Polyalkohole, z.B. Glycerin, Glykole, und/oder Polyäthylenglykol, als Feuchthaltemittel zur Herabsetzung der



- 10 -

Verdunstung, und rückfettende Substanzen, wie Fettsäureester mit niedrigen Polyäthylenglykolen, d.h. im wässrigen Gemisch lösliche, lipophile Substanzen als Ersatz für die der Haut mit dem Aethanol entzogenen Fettsubstanzen, und, falls notwendig, andere Hilfs- und Zusatzmittel beigegeben werden können.

Die Herstellung der topisch verwendbaren pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs in der Grundlage oder in einem Teil davon, falls notwendig. Bei Verarbeitung des Wirkstoffs als Lösung wird dieser in der Regel von der Emulgierung in einer der beiden Phasen gelöst; bei Verarbeitung als Suspension wird er nach der Emulgierung mit einem Teil der Grundlage vermischt und dann dem Rest der Formulierung beigegeben.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1: Eine Suspension von 6,64 g 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit in 100 ml Aethanol werden zusammen mit 10 g 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylelessigsäure in 230 ml Essigsäureäthylester bei Raumtemperatur unter Stickstoff während 16 Stunden gerührt. Nach 2 Stunden fallen weisse, feine Kristalle aus. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und der weisse, klebrige Rückstand wird in wenig heissem Wasser gelöst. Danach lässt man die klare Lösung langsam auf 0° abkühlen und während 16 Stunden bei dieser Temperatur stehen. Es fällt eine ölige, halb-kristalline Masse aus, die während 2 Tagen über einem Diatomeenerde- und Stofffilter abfiltriert wird. Der Filtrerrückstand wird eine Woche bei 60°/100 mm Hg getrocknet und anschliessend pulverisiert. Das Salz der 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylelessigsäure mit 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit schmilzt bei 127-130°.



- 11 -

Beispiel 2: 10,0 g 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylessigsäure werden unter Rühren in 230 ml Essigsäureäthylester gelöst. Dann gibt man 6,64 g 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit zu und lässt während 16 Stunden nachrühren. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Essigsäureäthylester gewaschen und bei 60° unter vermindertem Druck getrocknet. Das Rohprodukt wird mit 600 ml heissem Isopropanol behandelt und von unlöslichen Anteilen abfiltriert. Man engt in der Siedehitze auf etwa 500 ml ein, stellt zur Kristallisation, wobei man nach 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Eiskühlung ausrühren lässt. Man filtriert erneut ab, wäscht mit kaltem Isopropanol nach und trocknet bei 60° unter vermindertem Druck bis zur Gewichtskonstanz. Man erhält so das Salz der 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylessigsäure, mit 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit, Smp. 142,5-145°.

Beispiel 3: Zu einer Lösung von 2 g 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylessigsäure in 40 ml Diäthyläther werden 2 ml Diäthylamin zugesetzt. Die Lösung wird 10 Minuten unter Rückfluss erwärmt, abgekühlt und unter vermindertem Druck eingengt, wobei das Diäthylammonium-2-(2,6-dichlor-anilino)-phenylacetat auskristallisiert. Die farblosen Kristalle werden abfiltriert und im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet, Smp. 110°-115° (mit Zers.).

Beispiel 4: Zu einer Lösung von 10 g 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylessigsäure in 230 ml Essigsäureäthylester wird bei Raumtemperatur und unter starkem Rühren innerhalb von 10 Minuten 4,53 g Tri-(hydroxymethyl)-methylamin, gelöst in 10 ml Wasser, zutropft. Dabei fällt sofort ein Salz aus; anschliessend wird noch eine halbe Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der weisse, kristalline Rückstand wird in 1000 ml eines 1:1-Gemisches von Aceton und Wasser bei etwa 50° gelöst. Die warme Lösung wird unter vermindertem Druck so weit eingengt, bis erste Kristalle ausfallen; danach lässt man bei 0° kristallisieren. Die ausgefallenen weissen, flockigen Kristalle werden abfiltriert und



- 12 -

unter Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Tri-(hydroxymethyl)-methyllammonium-2-(2,6-dichlor-anilino)-phenylacetat schmilzt bei 202°-204°.

Beispiel 5: Zu einer Lösung von 10 g 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenyl-essigsäure in 230 ml Essigsäureäthylester werden bei Raumtemperatur und unter starkem Rühren innerhalb von 10 Minuten 5,52 g Tri-(2-hydroxyäthyl)-amin, gelöst in 30 ml Essigsäureäthylester, zugetropft; dabei fällt sofort ein Salz aus. Anschliessend wird noch etwa eine halbe Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der weisse, kristalline Rückstand wird in wenig heissem Aethanol gelöst und bei 0° auskristallisiert. Die weissen Kristalle werden abfiltriert und unter Hochvakuum getrocknet. Das Tri-(2-hydroxyäthyl)-ammonium-2-(2,6-dichlor-anilino)-phenylacetat schmilzt bei 137°-138°.

Beispiel 6: Zu einer Lösung von 10 g 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenyl-essigsäure in 230 ml Essigsäureäthylester werden bei Raumtemperatur und unter starkem Rühren innerhalb von 10 Minuten 3,89 g Di-(2-hydroxyäthyl)-amin suspendiert in 30 ml Essigsäureäthylester, zuge-
tropft; das dabei gebildete Salz fällt sofort aus. Anschliessend wird eine halbe Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der gelbliche, kristalline Rückstand wird in wenig siedendem Aethanol gelöst. Die Lösung wird bei 0° stengelassen; dabei kristallisiert das Di-(2-hydroxyäthyl)-ammonium-2-(2,6-dichlor-anilino)-phenylacetat aus, das bei 130°-132° schmilzt.

Beispiel 7: Zu einer Lösung von 10 g 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenyl-essigsäure in 230 ml Essigsäureäthylester werden bei Raumtemperatur und unter starkem Rühren innerhalb von 10 Minuten 3,22 g Morpholin in 30 ml Essigsäureäthylester zugetropft. Etwa 10 Minuten nach Zugabe des Morpholins fällt ein Salz aus. Danach wird 1 Stunde bei Raum-



temperatur nachgerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschliessend wird der weisse, kristalline Rückstand in siedendem Aethanol gelöst. Bei 0° kristallisiert das Morphinium-2-(2,6-dichlor-anilino)-phenylacetat aus, das bei 162-165° schmilzt.

Beispiel 8: Zu einer Lösung von 10 g 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenyl-essigsäure in 230 ml Essigsäureäthylester werden bei Raumtemperatur und unter starkem Rühren innerhalb von 5 Minuten 4,93 g Di-(2-hydroxy-propyl)-amin in 30 ml Essigsäureäthylester zugetropft. Nach kurzer Zeit fällt ein Salz aus. Man rührt 1 Stunde nach, entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der weisse kristalline Niederschlag wird in einer kleinen Menge heissen Aethanol gelöst, und die Lösung bei 0° stengelassen, wobei das Di-(2-hydroxy-propyl)-ammonium-2-(2,6-dichlor-anilino)-phenylacetat auskristallisiert, 165-170°.

Beispiel 9: Tabletten, enthaltend 75 mg des Salzes von 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylessigsäure mit 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 10'000 Tabletten):

Salz von 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylessigsäure mit 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit	750,0 g
Lactose (gemahlen)	350,0 g
Polyvinylpyrrolidon (PVP K 30 PH)	50,0 g
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	30,0 g
Mikrokristalline Cellulose (Avicel® PH 102)	400,0 g
Maisstärke	690,0 g
Magnesiumstearat	30,0 g
Wasser	q.s.

Der Wirkstoff wird mit der Lactose gemischt und mit einer wässrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons granuliert. Die feuchte Granulatmasse wird getrocknet, gemahlen und mit den weiteren Hilfsstoffen während 10 Minuten gemischt und das Gemisch zu Tabletten (Durchmesser 9 mm; Gewicht 230 mg) verpresst.

- 14 -

Beispiel 10: Kapseln enthaltend 25 mg des Salzes von 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylelessigsäure und 1-Deoxy-1-(methylamino)-glucit, können z.B. wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 10'000 Kapseln):

Salz von 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylelessigsäure mit	
1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit	250,0 g
Milchzucker	450,0 g
Magnesiumstearat	50,0 g

Die Ingredienzen werden in einem geeigneten Mischer gemischt, durch ein Sieb (Nr. 40) getrieben, nochmals gemischt, und je 75 mg der Mischung in Gelatine-Kapseln geeigneter Kapazität abgefüllt.

Beispiel 11: Injektionslösungen, enthaltend 2 Gew.-% des Salzes von 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylelessigsäure und 1-Deoxy-1-(methylamino)-glucit können beispielsweise nach einem der beiden folgenden Verfahren hergestellt werden:

Beispiel 11a:

Zusammensetzung (für 1 ml Lösung)

Salz von 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylelessigsäure mit	
1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit	20 mg
Mannit (pyrogenfrei)	6 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 1 ml

Der Mannit und der Wirkstoff werden unter Rühren und Stickstoffbegasung in etwa 90% der vorgeschriebenen Menge Wasser gelöst. Nach vollständiger Auflösung wird die Lösung mit Wasser auf das Endvolumen ergänzt. Die Injektionslösung wird durch einen Membranfilter (Porengrösse: $\leq 0,22 \mu\text{m}$) sterilfiltriert und unter Stickstoffbegasung in sterilisierte Glasampullen abgefüllt, und diese unter Stickstoffbegasung verschlossen. Die verschlossenen Ampullen werden bei 120° während 20 Minuten im Autoklaven erhitzt.



- 15 -

Beispiel 11bZusammensetzung (für 1 ml Lösung):

Salz von 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenyllessigsäure mit	
1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit	20 mg
Benzylalkohol	40 mg
1,2-Propylenglykol	200 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 1 ml

Der Mannit, der Benzylalkohol und das 1,2-Propylenglykol werden unter Rühren und Stickstoffbegasung in etwa 70% der vorgeschriebenen Menge Wasser gelöst. Der Wirkstoff wird zur Lösung zugefügt, und das Gemisch bis zur vollständigen Lösung gerührt, und dann mit Wasser auf das Endvolumen verdünnt. Die Injektionslösung wird durch einen Membranfilter (Porengrösse: $\leq 0,22 \mu\text{m}$) steriltfiltriert und unter Stickstoffbegasung in sterilisierte Glasampullen abgefüllt, und diese unter Stickstoffbegasung verschlossen. Die verschlossenen Ampullen werden bei 120° während 20 Minuten im Autoklaven erhitzt.

Beispiel 12: Eine Creme, enthaltend 5% Diäthylammonium-2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylacetat, kann folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung

Diäthylammonium-2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylacetat	5%
Mono- und Diglyceride höherer gesättigter Fettsäuren mit Kaliumstearat (selbst emulgierendes Glycerinmonostearat)	17%
Oelsäuredecylester	5%
Propylenglykol	20%
Wasser, entmineralisiert	ad 100%

Der Wirkstoff wird in Propylenglykol und Wasser gelöst. Das selbst-emulgierende Glycerinmonostearat wird mit dem Oelsäuredecylester zusammengeschmolzen. Anschliessend wird die Wasserphase in die Fett-



- 16 -

phase gegeben und emulgiert; wenn erwünscht, werden Riechstoffe (0,1%) zugesetzt.

Beispiel 13: Eine Salbe enthaltend 5% Diäthylammonium-2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylacetat, kann folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung:

Diäthylammonium-2-(2,6-dichlor-anilino)-phenylacetat	5%
Propylenglykol	12%
Vaseline, weiss	28%
Wachs, mikrokristallin	2%
Sorbitan-fettsäureester	25%
Wasser, entmineralisiert	ad 100%

Der Wirkstoff wird in Propylenglykol und Wasser gelöst. Die Fettbestandteile Vaseline, Wachs und Sorbitan-fettsäureester werden zusammengeschmolzen. Anschliessend wird die Wirkstofflösung in die Fettphase einemulgiert und, wenn erwünscht, werden Riechstoffe (0,1%) zugesetzt.

Beispiel 14: Ein transparentes Hydrogel, enthaltend 5% Diäthylammonium-2-(2,6-dichlor-anilino)-phenylacetat, kann wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung:

Diäthylammonium-2-(2,6-dichlor-anilino)-phenylacetat	5%
Propylenglykol	20%
Isopropanol	20%
Acrylsäurepolymerisat	2%
Tri-(2-hydroxyäthyl)-amin	3%
Wasser	ad 100%



- 17 -

Das Acrylsäurepolymerisat und Wasser werden dispergiert und mit dem Tri-(2-hydroxyäthyl)-amin neutralisiert. Der Wirkstoff wird in einem Gemisch aus Isopropanol und Propylenglykol gelöst. Anschliessend wird die Wirkstofflösung mit dem Gel vermischt, wobei, wenn erwünscht, ein Riechstoff (0,1%) zugegeben werden kann.

Beispiel 15: Eine Creme, enthaltend 5% des Salzes von 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylelessigsäure mit 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit kann folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung:

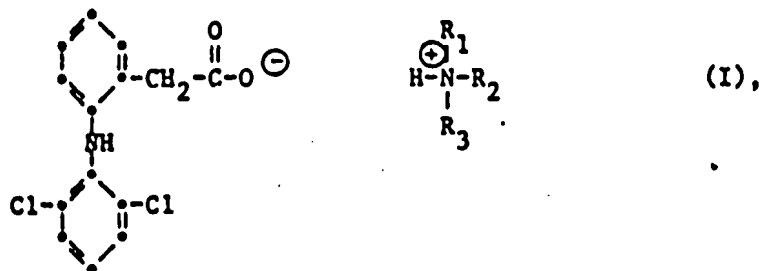
Salz von 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylelessigsäure mit 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucit	5%
Mono- und Diglyceride höherer gesättigter Fettsäuren mit Kaliumstearat (selbstemulgierendes Glycerinmonostearat)	17%
Oelsäuredecylester	5%
Propylenglykol	20%
Wasser, entmineralisiert	ad 100%

Die Creme wird nach dem im Beispiel 12 beschriebenen Verfahren hergestellt.



Patentansprüche

1. Neue Ammoniumsalze der Formel



worin R_1 für Tri-(hydroxymethyl)-methyl und R_2 und R_3 für Wasserstoff stehen, oder beide R_1 und R_2 jeweils für Aethyl, 2-Hydroxyäthyl oder 2-Hydroxy-propyl und R_3 für Wasserstoff stehen, oder R_1 und R_2 zusammen 3-Oxa-1,5-pentylen bedeuten und R_3 für Wasserstoff steht, oder R_1 für 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-n-hexyl, R_2 für Methyl und R_3 für Wasserstoff stehen, oder R_1 , R_2 und R_3 2-Hydroxyäthyl bedeuten.

2. Die Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R_1 für Tri-(hydroxymethyl)-methyl und R_2 und R_3 für Wasserstoff stehen.

3. Die Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 für Aethyl stehen und R_3 Wasserstoff ist.

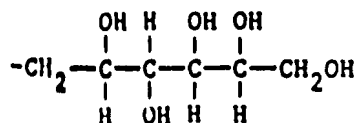
4. Die Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 jeweils für 2-Hydroxyäthyl stehen und R_3 Wasserstoff ist.

5. Die Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 jeweils für 2-Hydroxypropyl stehen und R_3 Wasserstoff ist.

6. Die Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 gemeinsam 3-Oxa-1,5-pentylen darstellen und R_3 Wasserstoff ist.

- 19 -

7. Die Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R_1 für D-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy)-n-hexyl der Formel



steht, R_2 für Methyl und R_3 für Wasserstoff steht.

8. Die Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R_1 , R_2 und R_3 jeweils für 2-Hydroxyäthyl stehen.

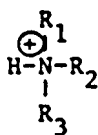
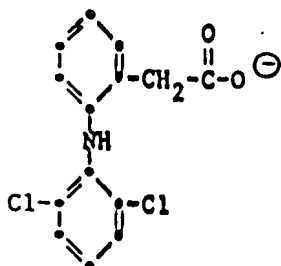
9. Ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-9, wenn notwendig, mit pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen.

10. Ein pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 9 zur enteralen Applikation, enthaltend von etwa 10 bis 80 Gew.-% des Wirkstoffs.

11. Ein pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 9 zur parenteralen Applikation, enthaltend von etwa 0,5 Vol.-% bis zur ungefähren Sättigungskonzentration des Wirkstoffes.

12. Ein pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 9 zur topischen Applikation, enthaltend von etwa 0,5 bis etwa 10 Gew.-% des Wirkstoffes.

13. Verfahren zur Herstellung neuer Ammoniumsalze der Formel



(I),

- 20 -

worin R_1 für Tri-(hydroxymethyl)-methyl und R_2 und R_3 für Wasserstoff stehen, oder beide R_1 und R_2 jeweils für Aethyl, 2-Hydroxyäthyl oder 2-Hydroxy-propyl und R_3 für Wasserstoff stehen, oder R_1 und R_2 zusammen 3-Oxa-1,5-pentylen bedeuten und R_3 für Wasserstoff steht, oder R_1 für 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-n-hexyl, R_2 für Methyl und R_3 für Wasserstoff stehen, oder R_1 , R_2 und R_3 2-Hydroxyäthyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylelessigsäure oder ein von einem Salz der Formel I verschiedenes Salz mit einer Base mit dem Amin der Formel $R_1-N(R_2)-R_3$ (II) oder einem Säureadditionssalz davon umsetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(2,6-Dichlor-anilino)-phenylelessigsäure mit dem Amin der Formel (II) umsetzt.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 82/00015

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ¹ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ³ : C 07 C 101/453; C 07 C 87/10; C 07 C 91/02; C 07 D 295/02; A 61 K 31/195																										
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Minimum Documentation Searched ⁴</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 20%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int. Cl. ³</td> <td style="padding: 5px;">C 07 C 101/00; C 07 C 87/00; C 07 C 91/00; C 07 D 295/00; A 61 K 31/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁴</div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. ³	C 07 C 101/00; C 07 C 87/00; C 07 C 91/00; C 07 D 295/00; A 61 K 31/00																				
Classification System	Classification Symbols																									
Int. Cl. ³	C 07 C 101/00; C 07 C 87/00; C 07 C 91/00; C 07 D 295/00; A 61 K 31/00																									
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁸</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td>CH, A, 470349 (GEIGY) 14 May 1969, see claims -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,9-12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td>DE, A, 1815802 (GEIGY) 10 July 1969, see example 4 -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,9-12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td>FR, A, 2395251 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 19 January 1979, see page 3 and claims & DE, A, 2751224 -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,9-12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td>BE, A, 871335 (LABORATORIOS BAGO) 18 April 1979, see claims and pages 3-4 -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,9-14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td>US, A, 4031243 (L. APARICO et al) 21 June 1977, see claims -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,9-12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">P.L. X</td> <td>DE, A, 2935776 (T. ECKERT) 16 April 1981, see claims and figure 3 -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,3,8-14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">P.X</td> <td>LU, A, 83138 (T. ECKERT) 11 September 1981, see claims -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-14</td> </tr> </tbody> </table>			Category ⁸	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸	Y	CH, A, 470349 (GEIGY) 14 May 1969, see claims -----	1,9-12	Y	DE, A, 1815802 (GEIGY) 10 July 1969, see example 4 -----	1,9-12	Y	FR, A, 2395251 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 19 January 1979, see page 3 and claims & DE, A, 2751224 -----	1,9-12	Y	BE, A, 871335 (LABORATORIOS BAGO) 18 April 1979, see claims and pages 3-4 -----	1,9-14	Y	US, A, 4031243 (L. APARICO et al) 21 June 1977, see claims -----	1,9-12	P.L. X	DE, A, 2935776 (T. ECKERT) 16 April 1981, see claims and figure 3 -----	1,3,8-14	P.X	LU, A, 83138 (T. ECKERT) 11 September 1981, see claims -----	1-14
Category ⁸	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸																								
Y	CH, A, 470349 (GEIGY) 14 May 1969, see claims -----	1,9-12																								
Y	DE, A, 1815802 (GEIGY) 10 July 1969, see example 4 -----	1,9-12																								
Y	FR, A, 2395251 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 19 January 1979, see page 3 and claims & DE, A, 2751224 -----	1,9-12																								
Y	BE, A, 871335 (LABORATORIOS BAGO) 18 April 1979, see claims and pages 3-4 -----	1,9-14																								
Y	US, A, 4031243 (L. APARICO et al) 21 June 1977, see claims -----	1,9-12																								
P.L. X	DE, A, 2935776 (T. ECKERT) 16 April 1981, see claims and figure 3 -----	1,3,8-14																								
P.X	LU, A, 83138 (T. ECKERT) 11 September 1981, see claims -----	1-14																								
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁶ Special categories of cited documents: ¹⁶</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>																										
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search ¹</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report ²</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">06 April 1982 (06.04.82)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">27 April 1982 (27.04.82)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority ¹</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer ¹⁰</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">European Patent Office</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search ¹	Date of Mailing of this International Search Report ²	06 April 1982 (06.04.82)	27 April 1982 (27.04.82)	International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ¹⁰	European Patent Office																	
Date of the Actual Completion of the International Search ¹	Date of Mailing of this International Search Report ²																									
06 April 1982 (06.04.82)	27 April 1982 (27.04.82)																									
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ¹⁰																									
European Patent Office																										

I. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifizierungssymbolen sind alle anzugeben) ¹		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 3: C 07 C 101/453; C 07 C 87/10; C 07 C 91/02; C 07 D 295/02; A 61 K 31/195		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ²		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 3	C 07 C 101/00; C 07 C 87/00; C 07 C 91/00; C 07 D 295/00; A 61 K 31/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ³		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁴		
Art ⁵	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ⁶	Betr. Anspruch Nr. ⁷
Y	CH, A, 470349 (GEIGY), 14. Mai 1969, siehe die Patentansprüche	1,9-12
Y	DE, A, 1815802 (GEIGY), 10. Juli 1969, siehe Beispiel 4	1,9-12
Y	FR, A, 2395251 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 19. Januar 1979, siehe Seite 3 und Patentansprüche & DE, A, 2751224	1,9-12
Y	BE, A, 871335 (LABORATORIOS BAGO), 18. April 1979, siehe Patentansprüche und Seiten 3-4	1,9-14
Y	US, A, 4031243 (L. APARICIO u.a.), 21. Juni 1977, siehe Patentansprüche	1,9-12
P, L, X	DE, A, 2935776 (T. ECKERT), 16. April 1981, siehe Patentansprüche und Beispiel 3	1,3,8-14
<p>¹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁵:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche ¹		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts ²
06. April 1982		27. April 1982
Internationale Recherchenbehörde ³		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ⁴
Europäisches Patentamt		G.L.M. KRUYDENBERG

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (FORTSETZUNG VON BLATT 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, * soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile **	Bev. Anspruch Nr. *
P, X	LU, A, 83138 (T. ECKERT), 11. September 1981, siehe die Patentansprüche -----	1-14

**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

EP 87 11 6513

- This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report.
- The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/04/88
- The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8202889	02-09-82	LU-A- 83138	11-09-81
		BE-A- 892146	16-08-82
		GB-A- 2093449	02-09-82
		FR-A, B 2499980	20-08-82
		DE-A- 3205077	21-10-82
		AU-A- 8049982	09-09-82



European Patent
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number

EP 87 11 6513

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl.4)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 102, no. 26, 1st July 1985, page 336, abstract no. 225919f, Columbus, Ohio, US; A. FINI et al.: "Dissolution profiles of NSAID carboxylic acids and their salts with different counter ions", & PHARM. ACTA HELV. 1985, 60(2), 58-62 ---	1	C 07 C 101/447 C 07 D 295/08 A 61 K 31/195 A 61 K 31/40 A 61 K 31/445
A	WO-A-8 202 889 (CIBA-GEIGY AG) * Claims * -----		
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl.4)
			C 07 C 101/00 C 07 D 295/00 A 61 K 31/00
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search THE HAGUE		Date of completion of the search 23-02-1988	Examiner PAUWELS G.R.A.
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons ----- & : member of the same patent family, corresponding document			